

呼吸器疾患の診断と治療 — 最近の進歩 —

1. インフルエンザと上気道炎

旭川医科大学病院
感染制御部

澁川 紀代子

1. はじめに

インフルエンザ (influenza) は、インフルエンザウイルスを病原とする気道感染症であり、急性上気道炎、いわゆるかぜ症候群の一つである。20世紀におけるパンデミックの歴史は1918年に流行したスペインインフルエンザ (A/H1N1)、1957年のアジアインフルエンザ (A/H2N2)、1968年の香港インフルエンザ (A/H3N2) が挙げられる。最近では記憶に新しいのが、2009年における新型インフルエンザ (A/H1N1pdm09) の世界的大流行であり、日本では2,000万人が罹患した。現在は通常の季節性インフルエンザとして取り扱われている。

上気道炎の原因となるウイルスは他にライノウイルス、コロナウイルス、RSウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルスが挙げられるが、本稿ではインフルエンザについて概説する。

2. 流行状況

わが国のインフルエンザの発生は、毎年11月下旬から12月上旬頃に始まり、翌年の1～3月頃に患者数が増加し、4～5月にかけて減少していくパターンを示すが、夏季に患者が発生し、インフルエンザウイルスが分離されることもある。流行の程度とピークの時期はその年によって異なる。

インフルエンザAの分離・検出状況は、2009-10年

シーズンではほとんどがH1N1pdm09であったが、2010-11年シーズンではH1N1pdm09、H3N2の混合流行であった。2011-12年シーズンでは今までのところH3N2がほとんどである¹⁾²⁾。

3. ワクチンの有効性

現在わが国で用いられているインフルエンザワクチンは、ウイルス粒子をエーテルで処理して発熱物質などとなる脂質成分を除き、免疫に必要な粒子表面の赤血球凝集素 (HA) 画分浮遊液を採取した不活化HAワクチンである。感染や発症そのものを完全には防御できないが、重症化や合併症の発生を予防する効果は証明されており、高齢者に対してワクチンを接種すると、接種しなかった場合に比べて、死亡や入院の危険を減少させることが期待できる³⁾⁴⁾。現行ワクチンの安全性はきわめて高いと評価されている。また過去のインフルエンザ流行時には肺炎球菌感染症の合併による死亡例が多かったことが当時の剖検例から報告され⁵⁾⁶⁾、インフルエンザウイルス感染後の二次性の肺炎球菌感染症による死亡例が多いという事実が明らかとなった⁶⁾。従って高齢者に対してはインフルエンザウイルスだけでなく、肺炎球菌感染予防が重要である。

4. 抗インフルエンザ薬について

抗インフルエンザ薬として、日本では1998年にA型インフルエンザに対してアマンタジンが認可され、また2001年にA型B型を問わず効果のあるノイラミニダーゼ阻害薬のオセルタミビルとザナミビルが保険適応となった。その後2010年に点滴注射薬のペラミビルと長期作用型吸入薬のラニナミビルが保険適応となった。アマンタジンは、主として感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害するM2蛋白阻害薬で、その他のオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビルの4剤は、細胞内で増殖したインフルエンザウイルスが細胞外に遊離するのを阻害するノイラミニダーゼ阻害薬である。ノイラミニダーゼ阻害薬はA・B型インフルエンザに有効であり、添付文書によると、オセルタミビル・ザナミビルは症状の発現から2日以内に投与を開始するこ

表1 ノイラミニダーゼ阻害薬の種類

商品名	オセルタミビル タミフル a)	ザナミビル リレンザ b)	ペラミビル ラピアクタ	ラニナミビル イナビル
剤形 (対象)	内服薬 Cap: 成人・小児 ≥ 37.5kg DS: 1歳以上	吸入薬 (成人、小児)	点滴注射薬 (成人、小児)	吸入薬 (成人、小児)
用法・用量	Cap: 1回1Cap (75mg) DS: 1回2mg/kg (1回最高容量 75mg) 1日2回 5日間内服	1日1回 10mg 1日2回 5日間吸入	成人: 300mg 小児: 10mg/kg 単回点滴または複数回点滴 c)	10歳以上: 40mg 10歳未満: 20mg 単回吸入のみ
予防投薬の適応	1Capまたは DS 2mg/kg (1回最高容量 75mg)	1日1回 10mg	未承認	未承認
副作用	腎障害等	まれ	下痢	まれ

a) 10歳以上の未成年においては、原則使用不可

b) 4歳以下の安全性は確立していない

c) 合併症等により重症化するおそれのある患者では600mgまで可。なお本薬は腎排泄のため、腎機能障害患者では投与量の調節を要する。

と、そしてペラミビル・ラニナミビルは症状発現後、可能な限り速やかに投与することが望ましいとある。これら4種類のノイラミニダーゼ阻害薬のそれぞれの特徴を表1に示す²⁾。またこれら4剤との因果関係は不明であるものの、投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告された。予防的な安全対策として、これらの薬剤による治療が開始された後は、1) 異常行動の発現のおそれがあること、2) 自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと、などの重要な基本的注意事項が添付文書に記載されている。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれることがあるので、注意が必要である。

新規機序の抗インフルエンザウイルス薬として、RNAポリメラーゼ阻害薬であるファビピラビルが富山化学工業により研究・創製された。高病原性鳥インフルエンザウイルスH5N1、H1N1 2009を含む各種型のインフルエンザウイルスに対し有効性を示しており、ウイルスの細胞内での複製を阻害することで増殖を防ぐ新しいメカニズムを有することから、既存薬耐性ウイルスなどによる新たなパンデミック発生時の抗インフルエンザウイルス薬としても期待されている²⁾。

5. 感染予防について

インフルエンザウイルスは咳やくしゃみなどとともに小さな飛沫となって、直接的に他の気道粘膜に飛沫感染する。また、飛沫の水分が蒸発し空気中を浮遊する飛沫核を介して空気感染する。さらにはインフルエンザウイルスがついた手で、目や口を触ることで感染する。インフルエンザウイルスが環境中でどのくらい生存し感染源となるかは、環境表面

の状況(平滑か凹凸か)や気候条件(温度、湿度など)、あるいは付着したウイルスの状態と量によっても変わるが、通常の飛沫が付着した場合には、およそ2~8時間程度であろうと考えられている。飛沫感染の場合は、2m以上離れていれば感染をしないとされている。

感染予防には、うがい・手洗い、マスクの着用、室内の加温加湿、空気の入替え、ワクチン接種などが重要である。インフルエンザ拡散の阻止には感染経路の遮断と感染者の隔離が必要であるため、発症の兆しを早期に見つけることが必要である。

6. 鳥インフルエンザについて

鳥インフルエンザとは、A型インフルエンザウイルスが鳥類に感染して起きる鳥類の感染症である。野鳥が持っていた鳥インフルエンザA(H5N1、H7N7、H9N2)がニワトリに感染し低病原性のウイルスから高病原性のウイルスに変化したと考えられる。感染は病鳥あるいは死亡した鳥との濃厚接触と考えられている。H5N1は1997年に香港で初めて人への感染が認められ、感染者18名のうち、6名が死亡した。その後、2003年には中国、ベトナムでの発生が認められ、アジアのみならず世界各地で発生している(表2)。WHOの報告では2012年6月7日現在、確定症例数606例、死亡率58.9%と高率である。特に多いのはインドネシア、エジプト、ベトナムであり、次いで多いのは中国、タイである(表2)。症状は、呼吸器症状の他に消化器症状もあり、強い全身症状が特徴である。重症肺炎や多臓器不全が死因となる⁷⁾。治療はオセルタミビルおよびサナミビルが*in vitro*で有効である²⁾。インドネシアからの報告では、2日以内の早期のオセルタミビルの投与が有効であったとの報告もあり⁸⁾、早期診断および抗インフルエンザウイルス薬の早期投与がすすめられる²⁾。

表2 インフルエンザH5N1感染症例数 (WHOに報告された2012年6月7日現在)

	2003年		2004年		2005年		2006年		2007年		2008年		2009年		2010年		2011年		2012年		合計	
	症例数	死亡例数	症例数	死亡例数	症例数	死亡例数	症例数	死亡例数	症例数	死亡例数	症例数	死亡例数	症例数	死亡例数	症例数	死亡例数	症例数	死亡例数	症例数	死亡例数	症例数	死亡例数
アゼルバイジャン	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	5
バングラデシュ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	3	0	6	0
カンボジア	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	1	0	1	0	1	1	8	8	3	3	21	19
中国	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	4	4	7	4	2	1	1	1	2	1	43	28
ジブチ	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
エジプト	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	8	4	39	4	29	13	39	15	10	5	168	60
インドネシア	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	24	20	21	19	9	7	12	10	6	6	189	157
イラク	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
ラオス人民民主共和国	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
ミャンマー	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ナイジェリア	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
パキスタン	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
タイ	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	17
トルコ	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	4
ベトナム	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	6	5	5	5	7	2	0	0	4	2	123	61
合計	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	44	33	73	32	48	24	62	34	28	17	606	357

文献

- 1) 国立感染症研究所. 感染症情報センター
http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/index.html
- 2) インフルエンザ診療マニュアル(第6版). 日本臨床内科医会研究班編
- 3) M. E. Govaert, et al. The Efficacy of Influenza Vaccination in Elderly Individuals: A Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial. JAMA. 1994;272(21):1661-1665.
- 4) William H, et al. Influenza Vaccination of Elderly Persons: Reduction in Pneumonia and Influenza Hospitalizations and Deaths. JAMA. 1980: 244(22):2547-2549.
- 5) Morens D, et al. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis 2008; 198 (7): 962-970.
- 6) 丸山 貴也. インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの重要性. 日本内科学会雑誌2011. Dec 10;100 (12):3570-7.
- 7) Tran, T.H. et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N. Engl. J. Med. 2004: 350, 1179-1188.
- 8) Chotpitayasunondh, T. et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. Emerg. Infect. Dis. 2005: 11, 201-209.

北海道医報へのご投稿等について

◇広報委員会◇

北海道医師会では、会員の皆さまから「学術投稿」「会員のひろば」等各種原稿を下記要領にて募集しております。是非ともご投稿いただきたくお願い申し上げます。

なお、写真作品のご投稿につきましては、ホームページに「フォトギャラリー」を設けておりますので、ご応募ください。

投稿要領

1. 原稿の締切
毎月10日までいただいたものは原則として翌月号に掲載となります。ただし、「会員のひろば」については、受付状況により掲載号を決定します。
できるだけメール等の電子メディアでお寄せください。
2. 原稿の体裁と字数制限
 - (1) 原則として横書きといたします。
 - (2) 引用文以外は、すべて当用漢字、現代かなづかいを使用してください。
 - (3) 誤字、脱字、明らかな間違い等は広報委員会において訂正いたします。
 - (4) 1回の掲載紙面は、原則として2頁を限度とします。
医報1頁は約2,200文字です。ただし、タイトル、写真、図表等を含んでおりませんのでご考慮ください。
 - (5) 長文原稿および連載物は、広報委員会にて採否決定の上で分割掲載、掲載号等を決めさせていただきます。
3. 原稿の訂正、返却
次の場合は、広報委員会の決定に基づき、執筆者に対し訂正を求めるか、または返却いたします。
 - (1) 特定の個人・団体を誹謗、中傷する内容
 - (2) 匿名の投稿
 - (3) 本誌以外に既掲載のもの、あるいは投稿中のもの（二重投稿）
ただし、特に必要と認められる場合はこの限りではない
 - (4) その他掲載に支障がある内容
4. ホームページへの掲載
特にお申し出のないかぎりホームページに掲載されますので、予めご了承ください。

連絡先：北海道医師会事業第一課
TEL 011-231-7661 FAX 011-252-3233
E-mail : ihou@m.douji.jp